

Т.М. Повханич-Грицяк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

Вплив генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму окремих генів на особливості розвитку псоріазу та його клінічного перебігу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 57 хворих на псоріаз. Залежно від ступеня тяжкості псоріатичної хвороби їх було розподілено на дві групи: I — з легким та середнім (30 хворих), II — з тяжким (27 хворих). Пацієнтів комплексно обстежено загальноклінічними методами. Всім хворим проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів TNF- α та MTHFR у зразках периферичної крові. Дослідження виконувалися в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» з використанням полімеразної ланцюгової реакції та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів.

Результати та обговорення. Під час дослідження поліморфізму C677T гена MTHFR та G308A гена TNF- α виявлено такі частоти генотипів залежно від тяжкості захворювання. I групу хворих становили 50,0 % гомозигот CC, 40,0 % гетерозигот CT та 10,0 % гомозигот TT; 13,33 % гетерозигот AG та 86,67 % гомозигот GG. II групу пацієнтів становили 14,82 % гомозигот TT, 66,66 % гетерозигот CT та 18,52 % гомозигот TT; 37,03 % гетерозигот AG та 66,97 % гомозигот GG. Серед обстежених не виявлено носіїв 308AA-генотипу. В пацієнтів з легким ступенем тяжкості дерматозу відсутній гомозиготний варіант 677TT гена MTHFR. Аналізуючи розподіл комбінацій генотипів за поліморфними варіантами C677T гена MTHFR та G308A гена TNF- α у хворих на псоріаз залежно від тяжкості захворювання, виявлено, що комбінація 677CC/308GG-генотипів має протективний ефект до розвитку псоріазу тяжкого ступеня.

Висновки. Результати дослідження свідчать, що у хворих з генотипами 677TT та 677CT гена MTHFR і генотипом 308GA гена TNF- α достовірно частіше спостерігається тяжчий перебіг псоріазу порівняно з носіями генотипу 677CC гена MTHFR та генотипу 308GG гена TNF- α . Комбінація генотипів 677CC/308GG у пацієнтів знижує ризик виникнення тяжких форм захворювання.

Ключові слова

Псоріаз, ступінь тяжкості, генетичний поліморфізм, алель, генотип, ген MTHFR, ген TNF- α .

Питання розроблення і впровадження «генетичного паспорта» для хворих на псоріаз лишається надзвичайно актуальним. У світовій літературі описано вплив численних генів на розвиток захворювання, а для окремих генів встановлено інформативні асоціації щодо ризику розвитку псоріазу [4, 9, 11]. Подібні дослідження проведено і у хворих української популяції, зокрема визначено асоціацію поліморфних варіантів гена MTHFR зі зростанням ризику розвитку псоріазу [10], але не менше значення має дослідження впливу генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу. На нашу думку, виділення провідних патогенетичних ланок захворювання та аналіз відповідних генів-кандидатів є перспективним для з'ясування природи захво-

рювання та розроблення лікувальних і профілактичних заходів з урахуванням індивідуальних особливостей хворих. Показано, що генетичне тестування може допомогти не лише прогнозувати перебіг, а й оцінювати ймовірність розвитку ускладнень [8, 11]. Наведені у літературних джерелах дані щодо впливу поліморфізму генів MTHFR та TNF- α на розвиток псоріазу окремі автори вважають добре відтворюваними [5, 8, 9]. Їх підтверджено результатами додаткового лабораторного обстеження хворих. Менше уваги приділено аналізу впливу поєднань (або комбінацій) алелів та генотипів генів MTHFR, TNF- α на перебіг псоріазу.

Мета роботи — дослідити вплив генетичного поліморфізму на перебіг псоріазу.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 57 хворих на псоріаз, які перебували на стаціонарному лікуванні в Київській міській клінічній шкірно-венерологічній лікарні, зокрема 37 чоловіків та 20 жінок віком від 19 до 66 років. Пацієнтів комплексно обстежено, зокрема, з'ясовано скарги, анамнез хвороби та життя, сімейний анамнез, проведено огляд, загальні лабораторні та в разі потреби спеціальні дослідження (біохімічне дослідження крові, аналіз крові на глюкозу, дослідження на паразитарні гриби, УЗД). Особливу увагу звертали на наявність алергійних захворювань і схильність до них у сім'ї, а також на супутні патології та вплив провокуючих факторів. Детально аналізували форму та особливості перебігу псоріазу з метою визначення його тяжкості, також додатково оцінювали вплив спадкових чинників на тяжкість перебігу хвороби.

У 4 обстежених виявлено легкий ступінь тяжкості псоріатичного процесу, у 26 — середній, у 27 — тяжкий. Незначну кількість хворих з легким ступенем тяжкості дерматозу, очевидно, можна пояснити тим, що такі пацієнти нечасто перебувають на стаціонарному лікуванні (здебільшого лікуються самостійно чи амбулаторно).

У зв'язку з відсутністю єдиного загальноприйнятого підходу до визначення ступеня тяжкості псоріазу було використано:

- найдоступніший метод, що ґрунтується на оцінюванні площі ураженої шкіри;
- індекс PASI, суть якого полягає у визначенні площі залученої в патологічний процес шкіри та вираженості основних клінічних ознак псоріазу (еритеми, лущення, інфільтрації);
- усі наявні дані комплексного обстеження пацієнтів з урахуванням загального стану, супутньої патології, ураження нігтів та суглобів, ефекту терапії та тривалості ремісії, частоти й інтенсивності загострень, впливу захворювання на якість життя.

Враховуючи клінічні особливості хворих, залежність клінічного перебігу від тяжкості псоріатичного процесу, а також незначну кількість пацієнтів з легким перебігом захворювання, хворих було розподілено на дві групи:

I — з легким та середнім ступенями тяжкості псоріатичної хвороби (30 хворих);

II — з тяжким ступенем захворювання (27 хворих).

Проаналізовано базові клінічні параметри хворих обох груп для з'ясування імовірних відмінностей за статтю, віком, індексом маси тіла, тривалістю захворювання.

Усім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму генів TNF- α та

MTHFR у зразках периферичної крові. Дослідження проведено в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України». Зразки ДНК з отриманого матеріалу виділяли стандартним методом за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» фірми «АмпліСенс». Молекулярно-генетичне дослідження проводили з використанням полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Залежно від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції в ампліфікованій ділянці ДНК продукти рестрикції мали різну молекулярну вагу в горизонтальному 2 % агарозному гелі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням стандартного критерію χ^2 з поправкою Єтса, розрахунку показника співвідношення шансів (OR) з довірчими інтервалами (програма Statistica 6.0, OR — calculator).

Результати та обговорення

I групу склали 19 чоловіків та 11 жінок. Вік хворих — від 18 до 57 років, тривалість захворювання — від 2 тижнів до 33 років. Уперше захворювання виявлено у віці від 6 до 52 років. У I групі було 5 пацієнтів з надмірною масою тіла. В переважній більшості пацієнтів (28) діагностовано вульгарний псоріаз, в 1 — псоріаз волосистої частини голови, в 1 — ексудативний псоріаз. У хворих з легким та середнім ступенями дерматозу вияви захворювання здебільшого обмежувалися ураженнями гладенької шкіри та волосистої частини голови. Патологічний процес був представлений висипкою у вигляді дрібних папульозних елементів рожевого, червоного кольору з тенденцією до периферичного росту та злиття у бляшки різноманітних розмірів і форм, укритих пластинчастими лусочками різного розміру, іноді була інфільтрація. В окремих випадках на долонях і підшвах виявлялися буровато-коричневі гіперкератотичні папули та бляшки, вкриті сухими бурими лусочками, а також тріщини. Суб'єктивно хворі скаржилися на періодичний свербіж, печіння та відчуття стягнутості шкіри. Ураження нігтів спостерігалося у 7 пацієнтів вибірки: нігтьові пластини вкриті крапкоподібними заглибленнями («синдром наперстка») або деформовані, потовщені, жовтувато-брудного кольору, крихкі по периферії. Суглоби в патологічний процес не залучалися. Загальний стан не порушувався, після лікування наставало значне покращення, ремісії були тривалими, загострення — рідкісними та незначної інтенсивності, серед супутніх патоло-

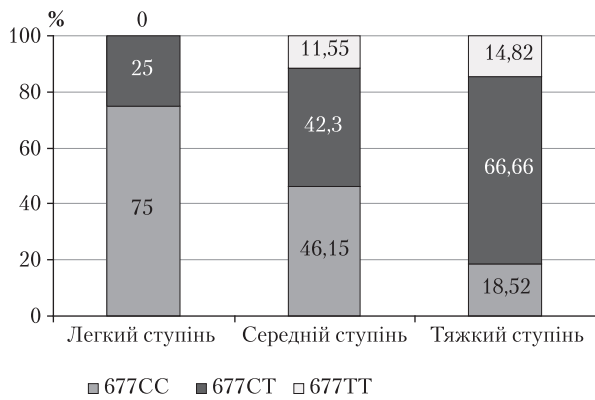


Рис. 1. Розподіл генотипів за поліморфним варіантом С677Т гена МТНFR у хворих залежно від ступеня тяжкості псоріазу

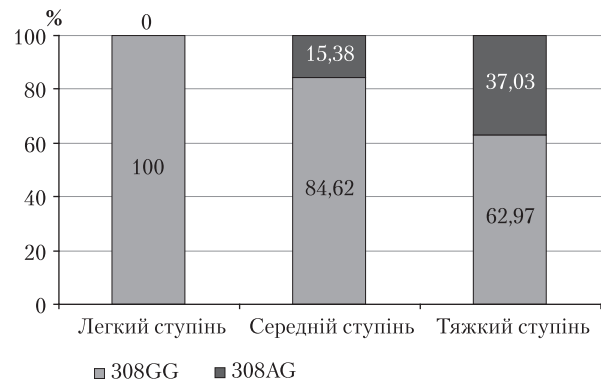


Рис. 2. Розподіл генотипів за поліморфним варіантом G308A гена TNF-α у хворих залежно від ступеня тяжкості псоріазу

гій були лише легкі, суттєвого негативного впливу захворювання на якість життя не виявлено.

До II групи увійшли 18 чоловіків та 9 жінок віком 18–66 років, тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 52 років, дебют захворювання реєструвався у віці 3–55 років. У 10 хворих вибірки була надмірна маса тіла. В 19 пацієнтів діагностовано вульгарний псоріаз, у 4 – ексудативний, у 2 – краплеподібний, в 1 – пустульозний, в 1 – псоріатичну еритродермію. У патологічний процес залучалася значна площа шкіри (понад 10 %), індекс PASI перевищував 30 балів. У випадку псоріатичної еритродермії патологічний процес мав універсальний характер, уражувався майже увесь загальний покрив за винятком волосистої частини голови, обличчя, згинальної поверхні колінних суглобів; шкіра в місцях ураження була значно інфільтрованою, застійно-червоного кольору (місцями з бурим відтінком); спостерігалися ерозивні поверхні лінійного характеру, вкриті серозно-геморагічними кірочками. У хворих з тяжким ступенем псоріатичного процесу зазвичай порушувався загальний стан, часто були ураженими нігті, суглоби та внутрішні органи, процес супроводжувався вторинними мікробними ураженнями шкіри та суперінфекцією. Часто хвороба характеризувалася відсутністю сезонності в перебігу, рецидивними формами, резистентністю до терапії, інтенсивними загостреннями, нетривалими ремісіями. Тяжка форма псоріазу значною мірою погіршує якість життя, становить суттєву проблему в повсякденному житті хворих, вони відчувають фізичний та психологічний дискомфорт, невпевненість у собі, мають труднощі у професійній та соціальній адаптації. Через страх мати непривабливий вигляд пацієнти уникають соціальної активності, обмежують спілкування з людьми, пошук партнерів та інтимні стосунки.

За даними окремих авторів, поліморфізм досліджених генів асоціюється з ризиком розвитку псоріазу, але ці результати містять певні суперечності [1–3, 14, 15]. А.М. Федота та співавт. продемонстрували вплив поліморфізму гена МТНFR на розвиток захворювання в українській популяції [10]. Окрім того, з'явилися перші повідомлення про вплив цього поліморфізму на перебіг захворювання, в яких було показано, що 677СТ та 677ТТ-генотипи асоційовані з тяжким перебігом псоріазу [5, 12]. Частоти генотипів за геном МТНFR залежно від тяжкості захворювання, виявлені в нашому дослідженні, відображено на рис. 1. Розподіл генотипів у хворих за ступенем тяжкості відповідав закону Харді–Вайнберга в усіх трьох групах ($p > 0,05$). У чотирьох хворих з легким ступенем не виявлено 677ТТ-генотипу.

Дослідженню впливу поліморфізму G308A гена TNF-α присвячено менше робіт, здебільшого досліджувалися цитокіни в псоріатичних утвореннях [1, 6, 7, 13]. Перші роботи, виконані понад п'ятнадцять років тому, стосувалися дослідження різних популяцій [9, 11]. Переконливих результатів не було отримано, але існують дані, що G308A, A238G-поліморфні варіанти промоторної зони гена TNF-α зумовлюють різні ризики розвитку захворювання [6, 8, 14]. В обстежених нами хворих з легким ступенем тяжкості дерматозу виявлено лише 308GG-генотип. Відображена на рис. 2 частота генотипів за геном TNF-α з урахуванням ступеня тяжкості дещо відрізняється від популяційних частот, визначених у представників білої раси, що може свідчити про можливий вплив поліморфізму промоторної зони G308A також на ризик розвитку псоріазу. Як і в більшості досліджень, в обстежених нами пацієнтів не виявлено гомозиготних носіїв 308AA-генотипу (див. рис. 2).

Таблиця. Частота генотипів за поліморфними варіантами С677Т гена МТНFR та G308А гена TNF-α у хворих на псоріаз

Генотип (ген)	I група (n = 30)		II група (n = 27)		Результати статистичного аналізу			
	n	%	n	%	χ ²	OR	p	95 % CI
677CC (MTNFR)	15	50,00	5	18,52	6,18	0,23	0,02	0,07–0,76
677CT (MTNFR)	12	40,00	18	66,66	4,05	3,06	0,045	1,02–8,86
677TT (MTNFR)	3	10,00	4	14,82	1,57	0,32	0,69	0,32–7,73
677C allele	42	70,00	28	51,85	3,95	0,46	0,046	0,21–0,29
677T allele	18	30,00	26	48,15	3,95	2,17	0,046	1,01–4,67
308GG (TNF-α)	26	86,67	17	62,97	4,31	0,26	0,034	0,07–0,97
308GA (TNF-α)	4	13,33	10	37,03	4,31	3,82	0,034	1,03–14,18
308G allele	56	93,34	44	81,48	3,71	3,18	0,06	0,93–10,13
308A allele	4	6,66	10	18,52	3,71	0,31	0,06	0,09–1,07

Розподіл генотипів у хворих залежно від ступеня тяжкості відповідав закону Харді–Вайнберга в усіх трьох групах ($p > 0,05$). Частота генотипів у пацієнтів з легким та середнім ступенями тяжкості перебігу не мала достовірних відмінностей, тому, враховуючи клінічний перебіг захворювання і тяжкість псоріатичних уражень, було проаналізовано вплив генетичного поліморфізму з урахуванням зазначених вище клінічних груп. У таблиці наведено результати порівняльного аналізу частот генотипів досліджених генів.

У хворих I групи була достовірно підвищеною частота 677CC-генотипу за геном МТНFR на відміну від пацієнтів II групи (таблиця). Під час розрахунку показника співвідношення шансів (OR) виявлено протективний ефект 677CC генотипу до важкого перебігу захворювання. Частота поширення 677TT-генотипу не відрізнялася в групах порівняння. Майже 70 % хворих II групи мали 677CT-генотип, у I групі його виявлено в 40 % випадків. За результатами статистичного аналізу встановлено значущі відмінності у розподілі гетерозиготного варіанта гена (див. таблицю), такі ж значущі відмінності визначено під час аналізу розподілу алелей у групах порівняння. 677T allele достовірно частіше був поширеним серед пацієнтів II групи, а 677C allele – серед хворих I групи. Ці дані свідчать про те, що поліморфізм гена МТНFR впливає на тяжкість перебігу псоріазу. При 677T allele в гомозиготному або гетерозиготному стані спостерігався достовірно тяжчий перебіг захворювання. За даними деяких авторів, виявлено асоціацію між тяжкістю перебігу та 677TT, 677CT-генотипами, які корелювали з рівнями

гомоцистеїну, фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові, що свідчить про необхідність проведення досліджень у хворих на псоріаз для призначення відповідної терапії [9, 15]. За результатами малайзійських дослідників подібної кореляції з рівнем гомоцистеїну не виявлено, але спостерігалася негативна кореляція між несприятливими генотипами та рівнем фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові [14]. Представлена патогенетична ланка, пов'язана з фолатним обміном, не єдина, за даними багатьох авторів, запальні процеси істотно впливають на тяжкість перебігу псоріазу, що визначає потребу в протизапальній терапії. В окремих роботах показано, що поліморфні варіанти гена TNF-α модифікують ризик розвитку захворювання та тяжкість його перебігу [2, 8].

У хворих обох груп (див. таблицю) не виявлено 308AA-генотипу гена TNF-α. Частота поширення алеля 380A не перевищує 11 % у представників білої раси, що встановлено і щодо української популяції [3, 11]. Спостерігалися достовірні відмінності у розподілі 308GG та 308GA-генотипів, 308GG-генотип достовірно частіше виявлялися у I групі, 308GA – у II групі. Порівняння частот алелей за геном TNF-α достовірних відмінностей не виявило. Отже, поліморфізм гена TNF-α також впливає на тяжкість перебігу псоріазу, за наявності 308GA-генотипу ризик розвитку псоріазу важкого ступеня зростає у 3,82 рази. Показник співвідношення шансів (OR) за наявності 677CT-генотипу в пацієнтів обох груп становив 3,06, отже, за наявності цього генотипу ризик розвитку псоріазу важкого перебігу зростає у 3,06 рази. Наступним кроком був аналіз комбінацій генотипів

двох генів у групах порівняння з метою з'ясування питання, яким чином два несприятливих алелі або генотипи можуть модифікувати тяжкість перебігу захворювання.

На рис. 3 наведено результати аналізу розподілу комбінацій генотипів за поліморфними варіантами С677Т гена МТНFR та G308А гена TNF-α у хворих на псоріаз залежно від тяжкості його перебігу. У I групі комбінацію генотипів 677CC/308GG виявлено в 14 (46,66 %) випадках, у II групі — у 2 (7,40 %). Отримані дані достовірно різнилися ($\chi^2 = 10,48$; $p < 0,01$; OR = 0,09; 95 % CI: 0,02—0,46), тобто зазначена комбінація генотипів мала протективний ефект до розвитку псоріазу тяжкого ступеня.

Розподіл інших комбінацій генотипів у групах порівняння не мав достовірних відмінностей (рис. 3). Водночас виявлено певні спільні особливості, притаманні носіям комбінацій генотипів — 677CT/380GA. У 7 з 8 хворих перебіг псоріазу не характеризувався сезонністю. У цих пацієнтів практично не було ремісій, вони важко піддавалися лікуванню. Часто реєструвалися супутні патології травного каналу (панкреатит, гепатит в анамнезі, холецистит, жировий гепатоз печінки), зміни в загальному аналізі крові (лейкоцитоз, зростання ШОЕ) та у формулі крові (низькі показники сегментоядерних нейтрофілів та високі — лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів), в окремих випадках виявлено високий рівень глюкози в крові, надмірну масу тіла.

У дослідженні також було детально проаналізовано вплив сімейного анамнезу на клінічний перебіг псоріазу. В I групі псоріаз у сімейному анамнезі мали 12 (40 %) пацієнтів, необтяжений — 18 (60 %). До II групи увійшли 12 (44,5 %) хворих з обтяженим сімейним анамнезом, 15 (55,5 %) — з необтяженим. Достовірних відмінностей у групах за цим показником не виявлено. Отже, обтяженість анамнезу псоріазом не впливала на тяжкість перебігу захворювання. Псоріаз у сімейному анамнезі часто асоціюється з раннім початком захворювання — здебільшого в молодому та підлітковому віці (в одного хворого

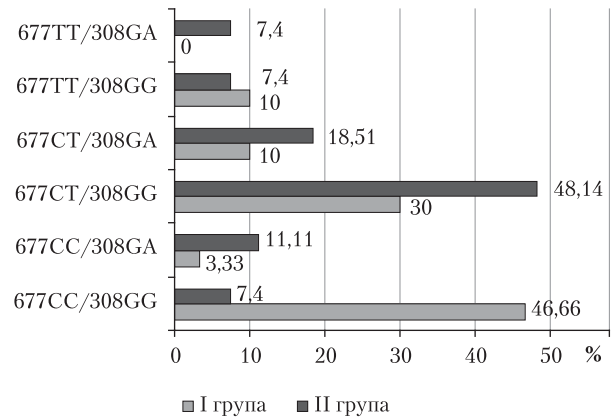


Рис. 3. Розподіл комбінацій генотипів за поліморфними варіантами С677Т гена МТНFR та G308А гена TNF-α у хворих на псоріаз

вибірки псоріаз констатовано в віці 3 роки), торпідним та резистентним до лікування перебігом, відсутністю сезонності, неповними та нетривалими ремісіями, ураженням нігтів і суглобів.

Проведена робота та встановлені асоціації вказують на кілька патогенетичних ланок у формуванні певної тяжкості перебігу захворювання. Подальші дослідження та сукупний аналіз клінічних, генетичних, лабораторних показників є перспективними для прогнозування перебігу захворювання та розроблення низки профілактичних заходів.

Висновки

1. У хворих з 677TT та 677CT-генотипами гена МТНFR достовірно частіше спостерігається тяжчий перебіг псоріазу порівняно з носіями генотипу 677CC.
2. У хворих з 308GA-генотипом гена TNF-α також достовірно частіший тяжчий перебіг псоріазу порівняно з носіями генотипу 308GG.
3. Комбінація генотипів 677CC/308GG у хворих знижує ризик розвитку тяжких форм захворювання.
4. Не виявлено впливу обтяженого сімейного анамнезу на тяжкість перебігу псоріазу.

Список літератури

1. Бекирова Є.Ю. Влияние витамина D на уровень провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α в культуральной среде клеточной культуры кератиноцитов больных псоріазом с D-дефицитом // Таврич. мед.-биол. вестн.— 2012.— Т. 15, № 4 (60).— С. 61—63.
2. Кубанова А.А., Знаменская Л.Ф., Фриго Н.В. и др. Маркеры эффективности инфликсимаба у больных псоріазом // Вестн. дерматол. и венерол.— № 5.— 2011.— С. 64—69.
3. Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Кубанов А.А., Знаменская Л.Ф. Генетические аспекты псоріаза // Вестн. дерматол. и венерол.— № 4.— 2009.— С. 20—26.

4. Калюжна Л.Д., Білоклицька Г.Ф. Хвороби шкіри обличчя, слизової оболонки ротової порожнини та червоної облямівки губ: навчальний посібник.— К.: Грамота, 2007.— 272 с.
5. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Голубцов В.И., Корхмазова С.А. Генетические факторы этиологии и патогенеза псоріаза // Вестн. дерматол. и венерол.— № 1.— 2011.— С. 23—27.
6. Кунгуров Н. В., Филимонкова Н.Н., Топычанова Е.П. Системная воспалительная реакция и явления дислипидемии при псоріазе // Фундаментальные исследования.— № 9.— 2013.— С. 188—194.
7. Охлопков В.А., Медведчиков Е.К., Долгих Т.И. и др. Оценка состояния цитокинового профиля у больных псо-

- риазом на фоне иммуномодулирующей терапии // Вестн. дерматол. и венерол.— № 4.— 2010.— С. 33—39.
8. Песляк М.Ю. Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориатический процесс. Издание 4 (испр. и доп.).— М.: МУРЕ, 2012.— 94 с.: ил.
 9. Петрова Е.А., Охлопков В.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов Toll-рецепторов 4 и 9 типов // Фундаментальные исследования.— № 9.— 2013.— С. 435—439.
 10. Федота А.М., Рыжко П.П., Рощенюк Л.В. и др. Полиморфизм С677Т гена МТНFR у больных псориазом // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: біологія.— Вип. 12.— 2010.— № 920.— С. 37—41.
 11. Хайрутдинов В.Р. Генетический паспорт больного псориазом // Вестн. дерматол. и венерол.— № 4.— 2011.— С. 14—19.
 12. Хурані І.Ф. Вплив мутації генів МТНFR та MMP-12 на активність прооксидантних та профібротичних агентів та рівень гомоцистеїну у хворих на рак грудної залози // Клин. онкол.— № 4 (4).— 2011.— С. 1—4.
 13. Чернишов П.В., Водяник М.А., Коляденко К.В. Полипептидный цитокин-фактор некрозу пухлин-α (TNF-α) та його розчинні рецептори (TNF-R55, TNF-R75) при псориазі // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2002.— № 2.— С. 19—21.
 14. Liew Siaw C., Das-Gupta Esha, Wong Shew F. et al. Association of Methylentetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: a case-control study // Nutrition J.— 2012.— Vol. 11: 1. doi:10.1186/1475-2891-11-1
 15. Karabacak Ercan, Aydin Ersin, Ozcan Omer et al. Methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis // Int. J. Clin. Exp. Med.— 2014.— Vol. 7 (3).— P. 697—702.

T.M. Povhanich-Gritsyak

Natsionalna medycynska akademija posledyplomnoho obrazovannya imeni P.L. Shupyka MZ Ukrainy, Kyiv

Влияние генетического полиморфизма на течение псориаза

Цель работы — исследовать влияние полиморфизма отдельных генов на особенности развития псориаза и его клинического течения.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 57 больных псориазом. В зависимости от степени тяжести псориатической болезни они были разделены на две группы: I — с легкой и средней (30 больных), II — с тяжелой (27 больных). Пациенты комплексно обследованы с помощью общеклинических методов. Всем больным проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма генов TNF-α и МТНFR в образцах периферической крови. Исследования выполнялись в молекулярно-генетической лаборатории ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины» с использованием полимеразной цепной реакции и последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Результаты и обсуждение. При исследовании полиморфизма С677Т гена МТНFR и G308А гена TNF-α выявлены следующие частоты генотипов в зависимости от тяжести заболевания. I группу больных составили 50,0 % гомозигот СС, 40,0 % гетерозигот СТ и 10,0 % гомозигот ТТ; 13,33 % гетерозигот АG и 86,67 % гомозигот GГ. II группу пациентов составили 14,82 % гомозигот ТТ, 66,66 % гетерозигот СТ и 18,52 % гомозигот ТТ; 37,03 % гетерозигот АG и 66,97 % гомозигот GГ. Среди обследованных не выявлены носители 308 АА-генотипа. У пациентов с легкой степенью тяжести отсутствует гомозиготный вариант 677ТТ гена МТНFR. Анализ распределения комбинаций генотипов по полиморфным вариантам С677Т гена МТНFR и G308А гена TNF-α у больных псориазом в зависимости от тяжести заболевания показал, что комбинация 677СС/308 GГ-генотипов имеет протективный эффект к развитию псориаза тяжелой степени.

Выводы. Результаты исследования показывают, что у больных с генотипами 677ТТ и 677СТ гена МТНFR и генотипом 308GА гена TNF-α достоверно чаще наблюдается тяжелое течение псориаза по сравнению с носителями генотипа 677СС гена МТНFR и генотипа 308GГ гена TNF-α. Комбинация генотипов 677СС/308GГ у пациентов снижает риск возникновения тяжелых форм заболевания.

Ключевые слова: псориаз, степень тяжести, генетический полиморфизм, аллель, генотип, ген МТНFR, ген TNF-α.

T.M. Povhanich-Gritsyak

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv

Influence of genetic polymorphism on psoriasis

Objective — to investigate the effect of polymorphisms of individual genes on the features of the development and clinical course of psoriasis.

Materials and methods. The study involved 57 patients with psoriasis. Depending on the severity, they were divided into 2 groups: I — with mild to moderate psoriatic disease (30 patients); II — with severe disease (27 patients). Patients were comprehensively examined using general clinical methods. All patients underwent molecular genetic study of polymorphism of TNF-α and МТНFR genes in peripheral blood samples. The studies were conducted in the molecular genetics laboratory of Reference Center for Molecular Diagnosis of Ministry of Health of Ukraine with the use of polymerase chain reaction and subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism.

Results and discussion. The following genotype frequencies depending on the severity of the disease were revealed in the study of C677T polymorphism of MTHFR gene and G308A polymorphism of TNF- α gene. I Group of patients included 50.0 % of CC homozygotes, 40.0 % of CT heterozygotes and 10.0 % of TT homozygotes; 13.33 % of AG heterozygotes and 86.67 % of GG homozygotes. II Group of patients comprised 14.82 % of TT homozygotes, 66.66 % of CT heterozygotes and 18.52 % of GG homozygotes; 37.03 % of AG heterozygotes and 66.97 % of GG homozygotes. Among the surveyed patients there were no 308 AA genotype carriers. Homozygous 677TT of MTHFR gene was missing in patients with mild psoriasis. Analysis of distribution of genotype combinations of C677T polymorphic variants of MTHFR gene and G308A of TNF- α gene in patients with psoriasis, depending on the severity of the disease, showed that the combination of 677SS/308 GG genotype has a protective action against the development of severe psoriasis.

Conclusions. The results of our study show that patients with 677TT and 677CT genotypes of MTHFR gene and 308GA genotype of TNF- α gene had significantly more severe psoriasis than carriers of 677CC genotype of MTHFR gene and 308GG genotype of TNF- α gene. The combination of 677SS/308GG genotypes in patients reduces the risk of severe disease.

Key words: psoriasis, severity, genetic polymorphism, allele, genotype, MTHFR gene, TNF- α gene.

Дані про автора:

Повханіч-Грицяк Тетяна Мирославівна, пошукач кафедри дерматовенерології НМАПО імені П.Л. Шупика
04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9
E-mail: povhanich@i.ua